



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**MARIANA PIRES DE CARVALHO COIMBRA**

***O HERPES ZOSTER NO IDOSO***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO**

**DR. JOÃO PEDRO FIGUEIREDO GOMES**

**FEVEREIRO 2016**



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

## **O HERPES ZOSTER NO IDOSO**

**Mariana Pires de Carvalho Coimbra**

**Aluna do 6.º ano da Faculdade de Medicina,**

**Universidade de Coimbra, Portugal**

**[mariana\\_coimbra@live.com.pt](mailto:mariana_coimbra@live.com.pt)**

# ÍNDICE

---

Resumo.....	<b>Erro! Marcador não definido.</b>
Abstract .....	6
Lista de Abreviaturas e Acrónimos .....	7
Introdução.....	8
Métodos.....	10
Resultados da Pesquisa.....	11
1. Epidemiologia .....	11
2. Biologia .....	14
3. Clínica, Diagnóstico e Fisiopatologia.....	16
a) A Primoinfeção.....	16
b) A Recorrência.....	16
c) Diagnóstico.....	18
d) Formas de Apresentação do Herpes Zoster.....	19
e) Complicações.....	25
f) A Nevralgia Pós-Herpética.....	26
g) O Doente Imunocomprometido.....	28
h) Qualidade de Vida .....	28
3. Tratamento do Herpes Zoster.....	30
a) Tratamento do Herpes Zoster Agudo .....	30
b) Tratamento das Diferentes Formas de Apresentação do Herpes Zoster.....	36
c) Tratamento da Nevralgia Pós-Herpética.....	38
d) Terapêuticas Alternativas para o Alívio da Dor .....	44
4. Prevenção e Vacinação do Herpes Zoster .....	45
Conclusão.....	52
Agradecimentos.....	53
Referências Bibliográficas .....	54

## RESUMO

---

O Herpes Zoster (HZ) é uma doença provocada pela reativação do Vírus Varicela Zoster, que fica latente em células dos nervos cranianos, raízes dorsais dos nervos e gânglios nervosos autonómicos após um episódio de Varicela. Normalmente apresenta-se como um exantema vesicular doloroso localizado num dermatomo que não ultrapassa a linha média. É uma doença comum, particularmente em doentes com mais de 50 anos, devido ao fenómeno de imunossenescência. O diagnóstico é geralmente feito a partir da clínica, exceto em doentes com manifestações atípicas ou com certas complicações, como envolvimento do Sistema Nervoso Central, em que pode ser usada, entre outras, a técnica de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) com o ADN viral.

O tratamento inclui o uso de antivirais, analgésicos para controlo da dor e cuidados com a pele de forma a prevenir sobreinfecção bacteriana. Os agentes antivirais, com preferência para o Valaciclovir e o Famciclovir, devem ser iniciados dentro de 72 horas após o início dos sintomas, de modo a diminuir de uma forma mais eficaz a severidade da infeção, a duração da fase eruptiva e a intensidade da dor aguda.

O HZ está associado a variadas complicações, de entre as quais a Nevralgia Pós-Herpética (NPH), que é a mais comum e debilitante. A NPH é definida como uma dor neuropática que persiste durante mais de 3 meses após a resolução completa das lesões cutâneas do HZ, podendo persistir durante vários meses e anos. As opções de tratamento da NPH incluem agentes tópicos como pensos com Lidocaína e agentes sistémicos como Gabapentina, Pregabalina e Nortriptilina.

Formas de prevenção do HZ incluem medidas de proteção e diminuição do contágio através de isolamento de contacto, imunoglobulinas e vacina. A vacina mostrou ser eficaz na

redução da incidência do HZ e da NPH. É recomendada a indivíduos com mais de 50 anos sem contraindicações.

**Palavras-chave:** Herpes Zoster, Vírus Varicela Zoster, Envelhecimento, Geriatria, Nevralgia Pós-Herpética, Antivirais, Vacina Vírus Varicela Zoster

## ABSTRACT

---

*Herpes Zoster (HZ) is a disease caused by the reactivation of Varicella zoster virus, which establishes latency in the dorsal roots of cranial nerves and autonomic ganglia after an episode of varicella. Usually presents as a painful cutaneous eruption localized in one dermatome and does not cross the midline. It is a common disease, particularly among patients older than 50 years of age, due to immunosenescence. The diagnosis is mainly clinical, but in patients with atypical manifestations or with certain complications, such as Central Nervous System involvement, other techniques, such as Polymerase Chain Reaction (PCR) of viral DNA (Desoxyribonucleic acid), might be necessary.*

*Treatment includes antivirals, analgesics for pain control and good skin care to prevent secondary bacterial infection. Antivirals, preferably Valaciclovir and Famciclovir, should be initiated within 72 hours of onset to reduce the severity of the infection, the duration of the eruptive phase and the intensity of acute pain.*

*HZ is associated with a range of complications, of which Post-Herpetic Neuralgia (PHN) is the most common and debilitating. PHN is defined as a pain that lasts for more than 3 months after the complete disappearance of the cutaneous lesions and can persist for months or even years. The treatment of PHN includes topical agents such as Lidocaine patches and systemic agents like Gabapentin, Pregabalin and Nortriptylin.*

*Measures to prevent HZ include individual protection equipment, avoidance of contact, immunoglobulins and vaccination. The vaccine has shown efficacy in reducing the incidence of HZ and PHN. Is it recommended to individuals age 50 or more, without contraindications.*

**Key-words:** *Herpes Zoster, Varicella Zoster Virus, Elderly, Geriatrics, Post-Herpetic Neuralgia, Antivirals, Virus Varicella Zoster Vaccine*

## **LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS**

---

**ADN** – Ácido desoxirribonucleico

**AIT** - Acidente Isquémico Transitório

**AVC** – Acidente Vascular Cerebral

**DPOC** – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

**EUA** – Estados Unidos da América

**ECG** - Electrocardiograma

**HZ** – Herpes Zoster

**IgG** – Imunoglobulina G

**LCR** – Líquido Cefalorraquidiano

**NPH** – Nevralgia Pós-Herpética

**PCR** – *Polymerase Chain Reaction*

**PFU** – *Plaque-forming units*

**RMN** – Ressonância Magnética Nuclear

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**SPS** – *Shingles Prevention Study*

**VIH** – Vírus da Imunodeficiência Humana

**VIH/SIDA** – Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**VVZ** – Vírus Varicela Zoster

# INTRODUÇÃO

---

O Herpes Zoster (HZ) é uma doença provocada pela reativação do vírus Varicela-Zoster (VVZ) que se mantém latente nos gânglios dos nervos cranianos e dorsais sensitivos<sup>1</sup> após uma primoinfeção pelo vírus, que tende a ocorrer em idades infanto-juvenis.<sup>2</sup> Normalmente, apresenta-se como um exantema vesicular doloroso que segue a distribuição de um dermatomo.<sup>3</sup> Trata-se de uma doença comum, principalmente em indivíduos com idades superiores a 50 anos e em imunocomprometidos.<sup>4</sup>

Já nas civilizações antigas há registos da infeção pelo VVZ, tendo sido descrita, na altura, como uma erupção cutânea vesicular de origem desconhecida. Com efeito, só em 1888 foi sugerida uma relação entre a Varicela e o HZ, a qual seria comprovada durante a década de 50 do século XX.<sup>2</sup> Desde essa altura, muitos progressos têm sido feitos no sentido da prevenção e tratamento da doença: a descoberta da vacina para a Varicela, na década de 1970, o tratamento com Aciclovir, na década de 1980, e a sequenciação completa do ADN viral, em 1986.<sup>2</sup>

Na Europa, a incidência anual de HZ varia entre 2,0 a 4,6 casos por 1000 indivíduos-ano. A partir dos 50 anos, assiste-se a um rápido aumento da incidência da doença, com cerca de 20% dos casos a ocorrer entre os 50 e os 59 anos e 50% a partir dos 60 anos.<sup>5</sup> A qualidade de vida destes doentes tende a ser substancialmente diminuída, tanto pela dor durante a fase aguda da doença, como pela dor crónica que se poderá instalar – a Nevralgia Pós-Herpética (NPH).<sup>2</sup> Estas síndromes dolorosas podem limitar as atividades da vida diária dos doentes, interferindo em diversos campos – social, cognitivo e funcional.<sup>6</sup>

Dado o crescente envelhecimento da população e a morbilidade associada a esta patologia, reveste-se de grande importância o diagnóstico atempado, para atuação em estadios iniciais da doença, o que permitirá a resolução mais precoce da erupção e a prevenção das suas complicações.



Deste modo, este artigo pretende fazer uma revisão dos aspetos inerentes ao HZ, enfatizando o seu impacto, fisiopatologia, clínica, tratamento e prevenção no idoso.

## MÉTODOS

---

Para este trabalho foi realizada pesquisa bibliográfica através da pesquisa de artigos indexados na MEDLINE utilizando como palavras-chave, em diferentes combinações, os seguintes termos: “Herpes Zoster”, “Elderly”, “Herpes Zoster vaccine”, “Aging” e “Postherpetic neuralgia”.

Foram definidos como critérios de inclusão o idioma (inglês e português) e o ano de publicação (entre 2000 e 2015, inclusive).

De forma a completar a pesquisa bibliográfica foram também incluídas publicações no formato de livro na área da Medicina Interna e Microbiologia.

Assim, no trabalho final constam 51 referências bibliográficas.

# RESULTADOS DA PESQUISA

---

## 1. EPIDEMIOLOGIA

O envelhecimento da população é um dos fenómenos demográficos mais importantes do século XXI. Na Europa, há cerca de 183,5 milhões de pessoas com idade superior a 50 anos, o que perfaz mais de um terço da população.<sup>5</sup>

A incidência anual de HZ no continente europeu varia entre 2 a 4,6 casos por cada 1000 indivíduos.<sup>5</sup> Destes, cerca de 20% ocorre entre os 50 e os 59 anos e 50% a partir dos 60 anos.<sup>5</sup> Do mesmo modo, o risco de desenvolver NPH também aumenta com a idade.<sup>7</sup> Apesar da terapêutica com antivirais, a NPH ocorre em 10-20% dos doentes com HZ,<sup>8-10</sup> mas a sua incidência aumenta significativamente em doentes com mais de 60 anos.<sup>8</sup> Assim, com o esperado aumento da população acima dos 60 anos, é expectável um acréscimo do número de pessoas afetadas por HZ e, conseqüentemente, das pessoas com NPH.<sup>8,10</sup> Também em Portugal se assiste a um processo acelerado de envelhecimento da população. Entre 2001 e 2011 verificou-se um aumento de 18,2% dos indivíduos com mais de 65 anos, passando esta faixa etária de 16,4% da população total em 2001 para 19% em 2011.<sup>10</sup> Entre 2000 e 2010 foram internados em Portugal 1706 doentes com o diagnóstico primário de HZ.<sup>10</sup> A maioria tratava-se de doentes idosos.<sup>10</sup>

O potencial imunitário contra o VVZ está diretamente relacionado com a imunidade celular específica contra este vírus. Quando há um declínio, mais frequentemente associado ao envelhecimento ou devido a um estado de imunodepressão, há um maior risco de reativação do vírus e de desenvolvimento de HZ.<sup>11,12</sup> Em indivíduos com imunidade celular comprometida, como é o caso dos doentes com VIH/SIDA, com neoplasias hematológicas, com Lúpus eritematoso sistémico, doentes transplantados de medula óssea ou de órgão sólido ou que se encontram sob terapia imunossupressora,<sup>1,13</sup> a incidência de HZ pode ser 10 vezes superior à observada na população em geral.<sup>7</sup>

Alguns estudos sugerem uma maior incidência do HZ em mulheres do que em homens. Contudo, parece dever-se ao facto do género masculino apresentar uma menor tendência para recorrer aos serviços de saúde.<sup>7,14</sup>

A raça é igualmente um fator de risco. Indivíduos afro-americanos apresentam cerca de um terço do risco dos indivíduos de raça caucasiana de desenvolver HZ.<sup>7</sup> A causa desta disparidade entre etnias é desconhecida.<sup>7</sup>

Polimorfismos no gene promotor de IL-10 foram associados a um maior risco de desenvolver HZ.<sup>7</sup>

O *stress* psicológico nos 6 meses prévios ao HZ mostrou duplicar o risco de desenvolvimento da doença. Visto que tanto o *stress* psicológico como a depressão parecem ter efeitos semelhantes na imunidade inata e na imunidade específica mediada por células, coloca-se a hipótese da depressão constituir igualmente um fator de risco para o desenvolvimento de HZ e das suas complicações, particularmente em idosos. No entanto, mais estudos são necessários para comprovar esta relação.<sup>15</sup>

Para além do *stress* psicológico, também os traumas mecânicos mostraram estar associados ao desenvolvimento de HZ no local afetado pelo traumatismo.<sup>7</sup>

Mais recentemente, foi demonstrada uma associação entre um aumento do risco de desenvolver HZ em doentes com patologias crónicas como Rinite alérgica, DPOC, AVC, Diabetes *mellitus*, Dislipidemia, Hipotireoidismo e Osteoartrite. No entanto, com exceção da Diabetes *mellitus*, as outras patologias não mostraram uma relação direta com deficiência na imunidade celular, pelo que o seu papel como fatores de risco carece de mais investigação.<sup>14,16,17</sup>

Tabela 1 “Fatores de risco para o Herpes Zoster”

---

Idade igual ou superior a 50 anos

---

Disfunção da imunidade mediada por células

---

Género feminino
Raça caucasiana
Suscetibilidade genética
<i>Stress</i> psicológico recente
Trauma mecânico
Diabetes <i>mellitus</i>

Tabela adaptada de “*Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster*”<sup>7</sup>

O VVZ é o único de entre os herpes vírus que pode ser transmitido pela via aérea, o que faz com a infeção primária ocorra com maior frequência no inverno e na primavera. Pode igualmente ser transmitido através do contacto direto com as lesões da varicela ou do HZ. O HZ, pelo contrário, não apresenta um padrão sazonal e não ocorre por epidemia, uma vez que resulta da ativação do vírus latente. Assim, a incidência de HZ tende a ser mais estável do que a da Varicela.<sup>7</sup>

Normalmente o HZ ocorre apenas uma vez na vida, mas pode ocorrer um segundo ou até mais episódios.<sup>18</sup> A taxa de recorrência em imunocompetentes estima-se que seja entre 4 a 5%. Contudo, a recorrência do HZ é frequente em imunocomprometidos.<sup>14</sup>

O reconhecimento dos fatores de risco, juntamente com o conhecimento da patogenia e epidemiologia do VVZ, permite aos profissionais de saúde estabelecer um diagnóstico e tratamento mais precoces e, assim, minimizar o efeito da doença na qualidade de vida dos doentes.

## 2. BIOLOGIA

O VVZ é um vírus de ADN de cadeia dupla, com um genoma que contém aproximadamente 125000 pares de bases e codifica cerca de 70 proteínas.<sup>1,19</sup> Faz parte da família *Herpesviridae*,<sup>20</sup> assim como o vírus Herpes Simplex tipo 1 (oral) e tipo 2 (genital), o Citomegalovírus, o vírus Epstein-Barr e os vírus Herpes Humano 6, 7 e 8.<sup>2</sup> Todos eles são morfologicamente indistinguíveis e, para além disso, partilham várias características, destacando-se entre elas a capacidade de estabelecer uma infeção latente que persiste durante a vida.<sup>2,13</sup>

Na primoinfeção, o VVZ entra no organismo geralmente pela via aérea e propaga-se rapidamente.<sup>7</sup> Começa por infetar células mucoepiteliais, onde se multiplica, e depois é transmitido aos neurónios.<sup>4</sup> As partículas virais entram pelas terminações nervosas dos nervos sensitivos do sistema nervoso periférico e depois percorrem os axónios, em sentido retrógrado, até aos corpos celulares.<sup>4</sup> Aqui, o genoma viral é depositado no núcleo, onde fica protegido dos anticorpos que são formados durante a primoinfeção.<sup>2</sup> Depois de estar dentro do núcleo, mantém-se latente, não se multiplicando.<sup>4</sup> Geralmente, o vírus estabelece latência em células dos nervos cranianos, raízes dorsais dos nervos e gânglios nervosos autonómicos.<sup>4</sup>

Apesar de permanecer latente durante décadas, a exposição ao VVZ parece constituir um estímulo ao aumento da resposta mediada por células T em indivíduos imunocompetentes, promovendo a sua defesa.<sup>11,14</sup> Com efeito, julga-se que a imunidade específica mediada por células T contra o VVZ tenha um papel fundamental na proteção contra o HZ e a NPH,<sup>15,21</sup> ajudando a manter o vírus inativo.<sup>7</sup> Essa imunidade é desencadeada primariamente pela primoinfeção do vírus e é necessária para a resolução do episódio de Varicela. No entanto, quando essa imunidade celular se encontra deprimida, ocorre períodos de suscetibilidade à reativação do VVZ, com a possibilidade de desenvolvimento de HZ, ocorrência que aumenta com a idade, principalmente devido ao fenómeno de imunossenescência que leva a uma diminuição na resposta inflamatória tanto pelo sistema imunitário inato como pelo adaptativo.<sup>7</sup> Com efeito, o envelhe-

cimento provoca inúmeras alterações na imunidade, inclusive nos linfócitos T e B, com uma diminuição na contagem e eficácia das células apresentadoras de antígenos.<sup>6</sup>

Por outro lado, contrariamente ao que seria de esperar, a imunidade humoral e os anticorpos contra o VVZ não parecem proteger o indivíduo contra o HZ, já que os seus níveis não diminuem com o avançar da idade.<sup>12,13</sup> É então sugerido que o papel dos anticorpos reside na proteção contra novos episódios de Varicela e não na proteção contra o HZ.<sup>22</sup>

Na reativação do VVZ, há formação de novas partículas virais que desencadeiam uma resposta imunitária, com hemorragia, edema e infiltração linfocítica nas raízes dorsais dos gânglios.<sup>19,23</sup> Elas dirigem-se em sentido anterógrado até à periferia, provocando dor e parestesias. No entanto, nesta altura, pode ainda não haver erupção cutânea.<sup>2</sup>

A erupção cutânea normalmente aparece 1 a 4 dias depois,<sup>6</sup> quando as partículas virais atingem a derme e epiderme do dermatomo afetado, provocando lesões maculopapulares que rapidamente se transformam em vesículas com conteúdo rico em material viral que pode ser contagioso.<sup>2</sup> O contágio dá-se normalmente por contacto direto com as lesões.<sup>24</sup> Apesar do HZ não ser tão contagioso como a Varicela, doentes com HZ podem transmitir o VVZ a pessoas seronegativas, com consequente Varicela.<sup>24,23,14</sup> A taxa de transmissão nestes casos é de cerca de 15%.<sup>25</sup> As lesões normalmente continuam a formar-se durante 7 a 10 dias.<sup>6</sup> Quando a infeção se aproxima do fim, ocorre rutura das vesículas e a formação de crostas, tornando-se menos contagiosa.<sup>2</sup>

Após a resolução, que dura cerca de 2 a 4 semanas, é improvável que o mesmo indivíduo volte a desenvolver HZ, sendo este frequentemente encarado como uma doença que ocorre apenas uma vez na vida.<sup>3,14,26</sup> Apesar de haver desenvolvimento de imunidade na maioria das pessoas que desenvolve HZ, alguns doentes podem desenvolver recorrência da doença.<sup>3</sup> Assim, aproximadamente 5% desenvolve um segundo episódio e apenas 0.3% desenvolve um terceiro episódio.<sup>24</sup>

### **3. CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E FISIOPATOLOGIA**

A infecção pelo VVZ tem características únicas, por apresentar duas manifestações clínicas – Varicela, a primoinfecção, e HZ, a recorrência.

#### **a) A Primoinfecção**

A infecção primária pelo VVZ ocorre normalmente em crianças e é denominada Varicela, uma virémia sazonal que tende a ocorrer por epidemia, preferencialmente no inverno e na primavera.<sup>7</sup> Geralmente apresenta um período de incubação que pode ir de 10 a 21 dias.<sup>7,23</sup> Depois, manifesta-se como uma erupção cutânea generalizada com lesões inicialmente maculopapulares seguidas de vesículas que se alastram até às extremidades, podendo acompanhar-se de febre.<sup>23</sup> Pode ser transmitida pela via aérea ou através do contacto direto com o conteúdo vesicular.<sup>23</sup> Apesar de altamente contagiosa, a Varicela é benigna. Quando as lesões começam a cicatrizar, deixam de libertar conteúdo viral, diminuindo o contágio.<sup>7</sup> Nos casos em que a infecção primária se dá em adultos, tende a ser mais grave, com maior taxa de complicações,<sup>2</sup> como sobreinfecção bacteriana, envolvimento do SNC, pneumonia, miocardite, lesões da córnea, nefrite, artrite, diátese hemorrágica, glomerulonefrite aguda e hepatite.<sup>23</sup>

#### **b) A Recorrência**

Geralmente verifica-se a reativação do VVZ décadas após a exposição inicial ao vírus. O HZ apresenta vários estádios de progressão: uma fase prodrómica (1 a 4 dias antes da erupção cutânea); a fase aguda (7 a 10 dias durante a erupção cutânea) e a fase de regressão (2 a 4 semanas).<sup>27</sup> Inicialmente pode manifestar-se como febrícula, astenia, cefaleias e/ou fotofobia,<sup>2,4</sup> sendo as duas últimas mais frequentes quando há envolvimento dos dermatómos faciais.<sup>18</sup> Aproximadamente 80% dos doentes referem aumento da sensibilidade cutânea na zona afetada (dor, prurido ou sensação de queimadura), durante 1 a 5 dias prévios à formação de vesículas, uma



condição denominada nevralgia pré-herpética.<sup>4</sup> Como referido anteriormente, o pródromo normalmente persiste durante alguns dias. Contudo, o VVZ pode não atingir a pele de alguns doentes, resultando numa nevralgia sem erupção cutânea. Esta situação é designada *zoster sine herpete*.<sup>1</sup>

As manifestações clínicas do HZ podem ser muito variadas, indo desde o atingimento de um único dermatomo ao envolvimento de um órgão visceral, do SNC ou unicamente do globo ocular.<sup>4</sup>

O HZ cutâneo caracteriza-se pela presença de uma erupção cutânea eritematosa, maculopapular, seguida do desenvolvimento de vesículas nos 3 a 5 dias seguintes<sup>28</sup>. Estas vesículas, que representam o estado ativo da doença,<sup>29</sup> têm geralmente um diâmetro entre 3 a 5 mm e podem coalescer para formar lesões de maiores dimensões.<sup>18</sup> No espaço de 7 a 10 dias, começam a formar-se pústulas, seguidas da cicatrização das lesões.<sup>2</sup> Habitualmente, a cicatrização leva cerca de 2 a 4 semanas a estar completa, podendo deixar cicatrizes ou alterações definitivas da pigmentação.<sup>2,4</sup> A erupção cutânea que acompanha um dermatomo de um nervo sensitivo é unilateral e não ultrapassa a linha média.<sup>4</sup> Em indivíduos imunocomprometidos, pode haver envolvimento simultâneo de mais do que um dermatomo, adjacente ou não, e as lesões podem ultrapassar a linha média.<sup>4,16</sup> Contudo, apesar de potencialmente todos os doentes com HZ poderem desenvolver a doença na forma disseminada, a situação não se verifica habitualmente em doentes imunocompetentes.<sup>16,17</sup> Os dermatomos mais frequentemente envolvidos são os torácicos, cranianos, lombares e cervicais.<sup>4</sup>

Geralmente, as lesões cutâneas estão associadas a dor ou desconforto unilateral que acompanha o dermatomo.<sup>2,6</sup> Esta dor pode preceder a erupção e permanecer durante semanas, meses ou até mesmo anos após a resolução da doença.<sup>2</sup> A dor aguda, que se manifesta desde o pródromo e que se pode prolongar durante cerca de um mês,<sup>3</sup> apresenta-se como um prurido ligeiro, alodinia ou mesmo dor severa.<sup>4</sup> Ocorre em mais de 95% dos doentes com idade superior

a 50 anos e destes, 60 a 70% continua a ter dor após 1 mês.<sup>4,18</sup> Quando a dor se prolonga por mais de 3 meses, situação que ocorre mais frequentemente em idosos, verifica-se uma das mais frequentes complicações do HZ, a NPH.<sup>30</sup>

### **c) Diagnóstico**

O diagnóstico do HZ é, na grande maioria das vezes, feito com base na clínica. Baseia-se nas características da erupção cutânea, um exantema vesicular que segue a distribuição de um dermatomo e que se acompanha de dor neuropática.<sup>4</sup> No entanto, por vezes o diagnóstico pode não ser claro, já que em fases precoces, prévias à erupção cutânea, a dor pode levar a diagnósticos errados, mimetizando outras patologias, dependendo do dermatomo afetado.<sup>24</sup> Entre estas, encontra-se a enxaqueca, glaucoma agudo, enfarte do miocárdio, pleurisia, embolia pulmonar, apendicite ou úlcera duodenal.<sup>3,24</sup>

Diagnósticos diferenciais para o HZ incluem infecção aguda pelo vírus Herpes Simplex, dermatite de contacto, impetigo, foliculite, escabiose, picada de inseto, erupção cutânea provocada por fármacos e varicela, já que se podem manifestar de forma semelhante.<sup>4</sup> Contudo, as diferenças residem essencialmente no pródromo, na distribuição cutânea das lesões e na dor que atinge a área da erupção.<sup>31</sup>

O Herpes Simplex pode, por vezes, apresentar-se como uma faixa que mimetiza um dermatomo (Herpes Simplex Zosteriforme), que pode ser considerado diagnóstico diferencial em doentes com erupção cutânea vesicular recorrente, com agregados de vesículas, principalmente quando envolvem a boca ou a região genital.<sup>4,18</sup> Contudo, normalmente recorre várias vezes, afeta mais frequentemente adultos jovens e geralmente não está associado a dor crónica.<sup>19</sup>

Apesar de normalmente não serem utilizados, os testes confirmatórios são necessários em doentes com lesões cutâneas atípicas,<sup>28</sup> principalmente se houver ausência de dor associada, presença de lesões que não seguem a distribuição de um dermatomo ou uma dor neuropática

persistente sem lesões cutâneas associadas.<sup>4</sup> Para além destes, deve igualmente ser requisitado um teste confirmatório em doentes com envolvimento do SNC ou de órgão visceral e em caso de *zoster sine herpette*.<sup>4</sup>

Os testes confirmatórios incluem testes de imunofluorescência direta,<sup>14</sup> cultura do vírus em linhagem de células diplóides humanas,<sup>32</sup> ou PCR para a deteção do ADN do VVZ nas lesões cutâneas/tecido de órgão afetado.<sup>14</sup> Em doentes com suspeita de atingimento do Sistema Nervoso Central ou de órgão visceral, dá-se preferência aos métodos de PCR de fluidos corporais como o LCR, juntamente com testes de doseamento de anticorpos IgG contra o VVZ no LCR.<sup>14</sup> Dada a dificuldade de colheita do vírus a partir das lesões e a sua labilidade no transporte desde o local da colheita até ao laboratório, o isolamento para cultura mostra-se difícil.<sup>18,28</sup> A imunofluorescência direta apresenta uma sensibilidade superior comparativamente com a cultura do vírus e permite a distinção entre vírus Herpes Simplex e VVZ. Contudo, atualmente, a técnica disponível mais sensível é a técnica de PCR. Apesar dos dados serem escassos, tanto a sua sensibilidade como especificidade parecem exceder os 90%.<sup>18</sup>

Em todos os doentes deve ser feita uma história clínica cuidada e detalhada, de forma a identificar fatores de risco que possam estar na base de uma neoplasia ou imunodeficiência. No entanto, a não ser que esteja clinicamente indicado, não devem ser prescritos testes laboratoriais ou imagiológicos adicionais.<sup>4</sup>

#### **d) Formas de Apresentação do Herpes Zoster**

À semelhança de múltiplas e variadas patologias que afetam os idosos, o HZ pode manifestar-se de forma atípica: a erupção cutânea pode nunca chegar a manifestar-se (*zoster sine herpette*), o HZ pode traduzir-se numa dor aguda na face, na perda de audição, em vertigens ou disgenesia (neurite craniana), em visão turva e dor ocular (necrose aguda da retina) ou em febre, *delirium* e meningismos (meningoencefalite), entre outras.<sup>19</sup>

### **Herpes Zoster cutâneo (localizado ou disseminado)**

Trata-se da forma clássica de HZ, que se apresenta como uma dor localizada, erupção cutânea vesicular eritematosa com distribuição que acompanha um dermatomo.<sup>4</sup>

Normalmente o diagnóstico é feito com base na clínica do doente. Ocasionalmente pode ser necessário diagnóstico laboratorial por cultura viral e PCR.<sup>4</sup>

### ***Zoster sine herpete***

Caracteriza-se por uma dor neuropática localizada, meningoencefalite, vasculopatia, mielite, ataxia cerebelar, polineurite craniana (envolvimento dos pares cranianos IX, X e XI) ou através do envolvimento ocular (como necrose aguda da retina, periflebite retiniana, uveíte, iridociclite e queratite disciforme), sem erupção cutânea.<sup>4</sup>

O diagnóstico é habitualmente baseado na distribuição e caracterização da dor, outros sinais e sintomas neurológicos ou oculares, exclusão de outros diagnósticos possíveis e/ou teste para anticorpos anti-VVZ IgG, PCR para ADN do VVZ no LCR, e PCR para ADN do VVZ nas células sanguíneas mononucleares.<sup>4</sup>

### **Herpes Zoster oftálmico**

O envolvimento da divisão oftálmica do nervo trigémio ocorre em cerca de 10 a 20% dos casos de HZ.<sup>11,33</sup> Esta é a divisão do nervo mais frequentemente afetada, seguida da maxilar e da mandibular.<sup>29</sup> Em comparação com o atingimento de outros dermatomos, o HZ oftálmico está mais frequentemente associado a sequelas crônicas e debilitantes, podendo levar à cegueira.<sup>11</sup>

O diagnóstico é clínico, baseado na inspeção e no exame oftalmológico,<sup>4</sup> e é considerada uma emergência médica. A dor, que constitui um dos principais sintomas, pode preceder a

erupção cutânea em vários dias.<sup>6</sup> Pode acompanhar-se ainda de astenia e fotofobia.<sup>33</sup> A erupção cutânea desenvolve-se unilateralmente, em torno do olho e da fronte, seguindo a distribuição do dermatomo afetado.<sup>33</sup>

Complicações oculares podem ocorrer em cerca de 80% dos doentes com HZ oftálmico. As complicações ocorrem devido aos efeitos diretos, mas também aos efeitos indiretos do vírus, como a inflamação, vasculite oclusiva e neuropatia.<sup>11</sup> O sinal de *Hutchinson*, uma erupção cutânea na extremidade anterior do nariz que se prolonga lateralmente, acompanhando a distribuição do nervo nasociliar, pode estar presente nestes casos e é um indicador de envolvimento ocular. A infecção do nervo nasociliar é, geralmente, precursora de doença ocular.<sup>33</sup> Pode ocorrer edema e inflamação das pestanas e conjuntivas, situação denominada de blefaroconjuntivite, a que se pode seguir uma erupção macular. Em cerca de 65% destes doentes, poderá haver desenvolvimento de inflamação da córnea (queratite). Também poderá ocorrer uveíte, que mesmo sendo ligeira, poderá levar a glaucoma e cataratas.<sup>2</sup> Em cerca de 30% dos doentes pode haver inflamação crónica, que pode ascender a 80% no caso dos idosos.<sup>11</sup>

Assim, doentes com HZ oftálmico devem ser imediatamente avaliados por um oftalmologista experiente,<sup>28</sup> de forma a iniciar rapidamente terapêutica com antiviral, crítica na prevenção do envolvimento córneo e da perda de visão.<sup>3</sup>

### **Necrose aguda da retina**

Na necrose aguda da retina, alterações na visão (visão turva, perda de visão periférica, dor periorbitária) normalmente ocorrem semanas a meses após o HZ, tanto em imunocompetentes como em imunocomprometidos.<sup>4,28</sup> Em 30 a 35% dos casos, ambos os olhos são atingidos.<sup>4</sup>

A fundoscopia apresenta características próprias, revelando lesões retinianas granulares, amareladas e não-hemorrágicas,<sup>4,28</sup> com inflamação intraocular proeminente na câmara anterior.<sup>4</sup> O diagnóstico é confirmado pela deteção do VVZ no humor vítreo ou em tecido da

retina recolhido por biópsia, através de cultura viral, imunofluorescência direta, anticorpos IgG contra o VVZ e PCR do ADN viral.<sup>4</sup>

### **Necrose progressiva da retina**

Normalmente ocorre em imunocomprometidos, como doentes com VIH com baixa contagem de linfócitos T CD4+. Manifesta-se habitualmente como uma perda súbita e indolor da visão ou como uma diminuição dos campos visuais com posterior descolamento da retina.<sup>4</sup>

A fundoscopia apresenta características próprias, revelando hemorragias difusas da retina, descolamento, envolvimento macular bilateral e poucas alterações inflamatórias intra-oculares. O diagnóstico é confirmado pela deteção do VVZ no humor vítreo ou em tecido da retina recolhido por biópsia, através de cultura viral, imunofluorescência direta, anticorpos IgG contra o VVZ e PCR do ADN viral.<sup>4</sup>

### **Síndrome de *Ramsay-Hunt***

A síndrome surge quando o VVZ latente se reativa ao nível do gânglio geniculado do VII par craniano, o nervo facial, desencadeando a formação de lesões de HZ a nível do canal auditivo (HZ ótico), membrana do tímpano, pavilhão auricular, língua e/ou palato duro.<sup>34</sup> Pode haver, concomitantemente, paresia facial ipsilateral, ageusia, xerostomia ou xeroftalmia, vertigens, acufenos ou hipoacusia.<sup>34,16</sup> É rara, mas mais frequente a partir dos 60 anos.<sup>34</sup>

O seu diagnóstico é clínico, com recurso a audiometria e sem necessidade de RMN.<sup>33</sup> Se tratada nas primeiras 72 horas, são descritas taxas de recuperação completa até 75%.<sup>34</sup>

### **Meningite/meningoencefalite**

São complicações raras do HZ, estando mais associadas a doentes imunodeprimidos.<sup>33</sup> Sintomas sugestivos de meningite incluem cefaleias intensas, febre, fotofobia, sonolência,

rigidez da nuca.<sup>33</sup> A presença de disfunção cognitiva, mudanças de comportamento, anomalias neurológicas focais ou convulsões são sugestivas de encefalite.<sup>4,33</sup> Podem ainda ocorrer paresias de nervos cranianos como o III, IV, VII.<sup>4</sup> Outros sinais podem incluir distúrbios autonómicos e hipotalâmicos, Diabetes Insípida e Síndrome da Secreção Inapropriada de Hormona Anti-Diurética.<sup>4</sup> No indivíduo imunocomprometido, a taxa de mortalidade da meningoencefalite é de cerca de 100%. No imunocompetente, esta baixa para os 15%.<sup>33</sup>

O diagnóstico é confirmado por RMN cerebral (encefalite) ou através de alterações no LCR (pleocitose mononuclear com elevação das proteínas), anticorpos IgG contra o VVZ e PCR do ADN do VVZ no LCR. Em casos severos não diagnosticados, a PCR deve ser repetida após 3 a 7 dias e o doseamento de anticorpos IgG, passadas 2 a 4 semanas da primeira colheita.<sup>4</sup>

### **Mielopatia**

O espetro da mielopatia por VVZ é vasto, podendo ser aguda e tornar-se crónica, mas geralmente não é recorrente. Pode ocorrer espontaneamente com um episódio de HZ ou ser desencadeada por uma cirurgia (a maioria ocorre 3 meses após o episódio de HZ). Manifesta-se frequentemente como paraparésias, disfunção de esfíncteres e desconforto ao nível do segmento afetado pelo HZ (normalmente torácico). Apresentações atípicas (mielopatia que não precede o HZ, *zoster sine herpete*, desenvolvimento de lesões cutâneas após mielopatia, distribuição anatómica sem correlação) ocorrem mais frequentemente em indivíduos imunocomprometidos, suscetíveis a mielite por VVZ. Podem ocorrer complicações concomitantes como HZ disseminado, encefalite, meningo-mielo-radiculite, ventriculite e polineuropatia.<sup>4</sup>

O diagnóstico é confirmado por RMN da coluna vertebral, onde se salientam lesões serpinginosas longitudinais e/ou alterações no LCR (pleocitose mononuclear com aumento do conteúdo proteico), pesquisa de anticorpos IgG contra o VVZ (detetáveis 1 a 3 semanas após a

instalação da doença) ou PCR do ADN do VVZ (detetável dias após a instalação da doença) no LCR.<sup>4</sup>

### **Fraqueza motora focal**

O HZ afeta normalmente a componente sensitiva da pele, mas pode, ocasionalmente, levar a paresias musculares.<sup>33</sup> Estas ocorrem entre 1 dia e 4 meses após a instalação de HZ e geralmente envolvem o mesmo segmento afetado pela erupção cutânea.<sup>4</sup> Contudo, na maioria dos doentes são reversíveis.<sup>33</sup>

O diagnóstico geralmente é feito clinicamente, dada a pequena janela temporal e a relação anatómica entre a erupção cutânea e os défices neurológicos focais.<sup>4</sup>

### **Vasculopatias**

#### **Arterite granulomatosa de grandes vasos, unifocal**

Ocorre geralmente em imunocomprometidos e idosos. Manifesta-se de forma semelhante a um AVC com hemiparesia no lado contralateral ao previamente atingido pelo HZ.<sup>4</sup> Desconhece-se se a arterite se poderá dever à infeção, a uma reação imunitária ou a um estado inflamatório pós-infeção.<sup>2</sup> Pode manifestar-se de algumas semanas a até 6 meses após o episódio de HZ.<sup>4</sup>

O diagnóstico é confirmado por RMN, que mostra isquemia ou AVC hemorrágico. A angiografia ou angio-ressonância pode mostrar inflamação, estreitamento ou trombose de ramos proximais da artéria cerebral anterior ou média. Pode igualmente traduzir-se em alterações no LCR (pleocitose linfocítica ligeira, aumento do conteúdo proteico, bandas oligoclonais). É exequível a pesquisa no LCR do ADN do VVZ por PCR ou dos anticorpos IgG contra o VVZ (mais sensível do que a PCR).<sup>4</sup>



### **Vasculopatia de pequenos vasos multifocal**

Geralmente atinge indivíduos imunocomprometidos; pode ocorrer entre os 30 dias prévios a 6 meses após o episódio de HZ. Apresenta-se frequentemente como um AIT, AVC ou *delirium* agudo ou sub-agudo que pode ser acompanhado por cefaleias, meningismos, febre, ataxia ou convulsões.<sup>4</sup>

O diagnóstico é confirmado por RMN que mostra enfartes multifocais, alterações no LCR (aumento da pressão, pleocitose linfocítica ligeira, aumento do conteúdo proteico e por vezes bandas oligoclonais) e pode fazer-se pesquisa no LCR do ADN do VVZ por PCR ou dos anticorpos IgG contra o VVZ (mais sensível do que a PCR).<sup>4</sup>

### **e) Complicações**

Há inúmeras complicações neurológicas associadas ao HZ, como a NPH, meningite, meningoencefalite, cerebelite, parésias isoladas dos pares cranianos que podem induzir oftalmoplegia ou síndrome de Ramsay-Hunt, parésia de Bell, parésias múltiplas dos pares cranianos (polineurite craniana), vasculopatia, mielite, encefalomielite aguda disseminada, síndrome de Guillain Barré, fraqueza motora focal e várias patologias inflamatórias oculares, sendo a mais grave a necrose aguda da retina.<sup>16</sup> Outras complicações (Tabela 2) como infeções bacterianas secundárias, nomeadamente por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente, têm-se tornado cada vez mais frequentes.<sup>4</sup> Deve suspeitar-se de infeção bacteriana secundária se as lesões apresentarem sinais inflamatórios e/ou secreções purulentas. Podem ocorrer lesões de impetigo, foliculite ou erisipela que se podem acompanhar de febre e de rápido aumento da área afetada.<sup>33</sup>

Com o envelhecimento, o risco e severidade das complicações aumenta, estando acompanhado por uma maior taxa de hospitalizações.<sup>35</sup>

Tabela 2 “Complicações do Herpes Zoster”

<b>Cutâneas</b>	<b>Viscerais</b>	<b>Neurológicas</b>	<b>Oculares</b>
Disseminação cutânea	Extensão neuronal da	NPH	Perda do reflexo
Sobreinfecção bacteriana:	infecção por VVZ:	Meningite asséptica	córneo
• Celulite	• Bronquite	Meningo-encefalite	Panofalmitite
• Zoster gangrenoso	• Esofagite	Mielite transversa	Queratite
• Septicémia	• Gastrite	Mielite ascendente	Esclerite
	• Colite	Parésias de nervos periféricos	Uveíte
	• Cistite	Paralisia diafragmática	Coriorretinite
	• Miosite	Paresias de nervos cranianos	Iridociclite
	• Pericardite	Perda sensitiva	Neuropatia óptica
	• Peritonite	Hipoacusia	Ptose
	Disseminação visceral do VVZ:	Disfunção vestibular	Midríase
	• Pneumonia	Angeíte cerebral granulomatosa	Glaucoma secundário
	• Hepatite		Necrose aguda da retina
	• Artrite		Necrose progressiva da retina
	• Miocardite		
	• Pericardite		

Tabela adaptada de “*Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster*”.<sup>7</sup>

Abreviaturas: NPH, Nevralgia Pós-Herpética; VVZ, Vírus Varicela Zoster.

## **f) A Nevralgia Pós-Herpética**

A NPH é a complicação debilitante mais frequente do HZ, estando definida como uma dor neuropática que persiste durante mais de 3 meses após a resolução completa das lesões cutâneas do HZ, e que pode mesmo persistir durante vários meses e anos.<sup>2,4</sup> O mecanismo exato a partir do qual algumas pessoas desenvolvem NPH não é conhecido,<sup>36</sup> mas pensa-se que poderá dever-se ou à excitabilidade dos neurónios ganglionares ou da espinal medula ou à infecção persistente em baixo grau devido à invasão das raízes nervosas pelo vírus, com subsequente inflamação e destruição.<sup>2</sup> Afeta pelo menos 40% dos indivíduos com idade superior a 60 anos e

75% dos que se encontram com uma idade acima dos 70 anos.<sup>37</sup> Apresenta múltiplos fatores de risco (Tabela 3). O valor preditivo de cada um destes é limitado. No entanto, quando combinados, o risco de desenvolver NPH aumenta.<sup>4</sup>

A dor pode manifestar-se como uma sensação de queimadura, choque elétrico, alodinia tátil ou hiperalgesia<sup>4,18</sup>, podendo ser constante, intermitente ou ser desencadeada por estímulos.<sup>1</sup> A alodinia, que está presente em cerca de 70% dos doentes com NPH, é frequentemente descrita como a componente mais perturbadora e debilitante da NPH.<sup>14</sup> É descrita como dor severa na zona afetada, que pode ser desencadeada por estímulos como vento frio ou o contacto com uma peça de roupa.<sup>1</sup> Estes diferentes tipos de dor passíveis de manifestação podem levar a fadiga crónica, distúrbios do sono, depressão, anorexia, perda de peso e isolamento social.<sup>19</sup>

Assim, deve ser encarada como uma patologia debilitante que a longo prazo está associada a distúrbios físicos e psicológicos por interferir com o emprego, o sono e as atividades de vida diária, com conseqüente diminuição da qualidade de vida.<sup>6</sup> Apesar da intensidade da dor diminuir com o tempo, é frequentemente refratária aos tratamentos.<sup>38</sup> Além disto, por apresentar uma resposta diminuta ao tratamento, está igualmente associada a custos substanciais para o indivíduo e para os serviços de saúde.<sup>6</sup>

Tabela 3 “Fatores de risco para Nevralgia Pós-Herpética”

Idade superior ou igual a 50 anos
Imunodepressão
Deficiência em micronutrientes
Baixo rendimento
Ansiedade ou depressão
Traumatismo
Envolvimento dos dermatomas do nervo trigémio ou do plexo braquial num episódio de Herpes Zoster
Herpes Zoster oftálmico com queratite, conjuntivite ou uveíte
Dor prodrómica e/ou aguda severa

Envolvimento de uma grande superfície cutânea
Numerosas lesões
Não receber terapêutica antiviral

Tabela adaptada de “*Herpes Zoster: Diagnostic, Therapeutic, and Preventive Approaches*”<sup>4</sup>

### **g) O Doente Imunocomprometido**

O HZ tende a ser mais severo em imunocomprometidos do que em indivíduos imunocompetentes e a incidência é significativamente maior em doentes com infecção pelo VIH do que na população geral. Além disto, estes apresentam, geralmente, uma maior taxa de complicações cutâneas, com frequente necrose.<sup>2</sup>

As lesões, normalmente, continuam a formar-se durante mais de uma semana e a formação de crosta não se dá até às três semanas de doença. Em cerca de 40% destes doentes, há disseminação cutânea e existe um maior risco de desenvolvimento de pneumonite, meningoencefalite, hepatite e o risco de outras complicações aumenta em 5-10%.<sup>23</sup> Contudo, mesmo em indivíduos imunocomprometidos, o HZ disseminado é raramente fatal.<sup>23</sup>

Nestes, pode igualmente ocorrer disseminação visceral extensa para os pulmões, fígado e cérebro. Complicações oftálmicas, como a necrose aguda da retina que pode levar a descolamento da retina e cegueira, também ocorrem mais frequentemente e podem ser mais severas.<sup>2</sup>

### **h) Qualidade de Vida**

Apesar da reativação do VVZ ser raramente uma ameaça à vida, o efeito do HZ e da NPH na qualidade de vida é um problema para uma grande percentagem dos doentes.<sup>22</sup>

O efeito da dor na vida dos doentes é muitas vezes comparado com o efeito de doenças crónicas importantes, como a diabetes, as doenças cardiovasculares e a depressão.<sup>2,6</sup>

A doença pode afetar todas as dimensões da vida: social, mental e funcional.<sup>6</sup>

Durante a fase aguda, 73% dos doentes referem dificuldade em desempenhar atividades de vida diária e 60% apresentam dificuldade de locomoção e distúrbios do sono.<sup>6</sup>

Na fase crónica, 90% dos doentes com NPH apresentam dificuldade na realização das atividades quotidianas e alteração do ciclo do sono.<sup>6</sup>

No caso dos idosos, estes frequentemente desenvolvem fadiga, anorexia e insónias, podendo levar a dificuldades em desempenhar atividades de vida diária.<sup>2</sup>

Assim, é essencial estabelecer estratégias terapêuticas e de apoio psicossocial, de forma a minimizar as consequências da doença no indivíduo, principalmente no idoso.

### **3. TRATAMENTO DO HERPES ZOSTER**

#### **a) Tratamento do Herpes Zoster Agudo**

Os objetivos primários do tratamento do HZ consistem em proteger a pele envolvida, acelerar a cicatrização das lesões, diminuir a severidade e duração da dor aguda e crônica, melhorar a qualidade de vida dos doentes e minimizar o risco de complicações.<sup>4,18,39</sup>

Numa primeira abordagem, é essencial estabelecer se o doente deve ser tratado em ambulatório ou hospitalizado. Doentes que apresentem infecção disseminada, HZ oftálmico severo com envolvimento ocular ou envolvimento visceral com, por exemplo, atingimento do SNC, devem ser internados para administração endovenosa de Aciclovir e para tratamento de suporte.<sup>4</sup>

Estudos demonstram a importância de iniciar precocemente a terapêutica com antivirais, se possível nas primeiras 72 horas após a instalação dos sintomas. O início precoce poderá permitir uma menor duração da replicação viral, impedir a formação de novas vesículas, diminuir a duração da dor aguda associada e acelerar o processo cicatricial.<sup>2,4,6</sup> (Tabela 4)

O Aciclovir mostrou ser mais eficaz se administrado nas primeiras 48 horas após a instalação da erupção cutânea.<sup>2</sup> A restrição do uso dos antivirais a doentes que recorram a serviços de saúde nas primeiras 72 horas, pode limitar o uso destes fármacos.<sup>2</sup> Podem, apesar de tudo, ser prescritos após as 72 horas em idosos, pelo que os agentes antivirais podem continuar a ser prescritos para além das 72h<sup>4</sup> em idosos com dor severa e com uma grande área de envolvimento cutâneo, imunodeprimidos, doentes que continuem a desenvolver novas vesículas e naqueles com envolvimento visceral, neurológico ou com complicações oculares.<sup>6</sup> Ainda assim, cerca de 20-30% dos doentes que iniciam tratamento em menos de 72 horas desenvolvem NPH.<sup>6</sup>

Os antivirais Aciclovir, Valaciclovir e Famciclovir estão aprovados para o tratamento do HZ, por terem mostrado uma diminuição na severidade e duração da infecção HZ,<sup>2</sup> sendo,

assim, os fármacos de primeira linha na terapêutica desta doença. Todos são eficazes para o tratamento, no entanto, os dois últimos são preferíveis por necessitarem de menos administrações diárias, por terem melhores características farmacocinéticas e, para além disto, por terem apresentado melhores resultados na diminuição da duração da dor aguda associada e da duração da NPH no adulto imunocompetente com uma idade superior a 50 anos.<sup>4</sup> Apesar disso, todos mostraram os mesmos resultados na rapidez de resolução das lesões cutâneas.<sup>2,18</sup> Para acalmar e proteger a pele podem ser utilizadas compressas e pensos esterilizados oclusivos não aderentes. Todos os doentes devem ser aconselhados a manter a área limpa e seca para evitar o risco de sobreinfecção bacteriana.<sup>4,30</sup>

A Brivudina é um antiviral análogo dos nucleosídeos e é altamente seletiva para o VVZ. Por necessitar de apenas uma toma diária, pode ser a melhor opção no tratamento do HZ no idoso.<sup>2</sup> Apesar de comercializada em Portugal, não se encontra aprovada pela *U.S. Food and Drug Administration* por aumentar a toxicidade do Fluorouracilo, com risco potencialmente fatal.<sup>14</sup>

Os antivirais são habitualmente administrados por via oral, no HZ não complicado. Se o HZ for disseminado, severo, ou houver envolvimento ocular, de órgão visceral ou do SNC, está indicado o uso de antivirais endovenosos.<sup>4</sup> Os doentes sob os antivirais mencionados devem manter uma boa hidratação, já que estes parecem estar associados a um aumento dos níveis séricos de creatinina.<sup>30</sup>

Nos doentes severamente imunodeprimidos, o Aciclovir endovenoso permanece como o tratamento de eleição.<sup>2,14,33</sup> Contudo, pode ser substituído pela via oral assim que a infeção se encontrar sob controlo.<sup>2,14</sup>

Tratamentos tópicos com Aciclovir ou Penciclovir não devem ser utilizados em nenhum dos tipos de HZ, exceto como terapêutica adjuvante aos antivirais sistémicos no atingimento do epitélio da córnea.<sup>4,14</sup>

Tabela 4 “Antivirais no tratamento do Herpes Zoster”

<b>Nome</b>	<b>Posologia</b>	<b>Reações adversas mais comuns</b>	<b>Contra-indicações e precauções</b>	<b>Interações</b>
<b>Aciclovir</b>	Via oral: 800 mg, 5 vezes/dia, durante 7 dias.  Via EV: 5 mg/kg de 8 em 8 horas ou 10 mg/kg de 8 em 8 horas no doente imunodeprimido.	Náuseas e cefaleias	Gravidez e aleitamento. Reduzir a posologia em doentes com IR grave. Manter hidratação adequada, particularmente quando administradas doses elevadas por via EV.	O Probenecide reduz a excreção renal do Aciclovir, aumentando as suas concentrações plasmáticas.
<b>Valaciclovir</b>	Via oral: 1g 3 vezes/dia durante 7 dias	Náuseas e cefaleias	Gravidez e aleitamento. Reduzir a posologia em doentes com IR grave.	O Probenecide e a Cimetidina reduzem a sua excreção renal, aumentando as suas concentrações plasmáticas.
<b>Famciclovir</b>	Via oral: 250 mg, 3 vezes/dia ou 500 mg, 2 vezes/dia, durante 7 dias.	Náuseas e cefaleias	Gravidez e aleitamento. Reduzir a posologia em doentes com IR grave.	O Probenecide reduz a excreção renal do Famciclovir, aumentando as suas concentrações plasmáticas.
<b>Brivudina</b>	Via oral: 125 mg, 1 vez/dia, durante 7 dias, em indivíduos imunocompetentes;	Náuseas e cefaleias	Gravidez e aleitamento. Doentes sob terapêutica imunossupressora ou quimioterapia. Doentes medicados com 5-fluorouracilo, tegafur, floxuridina ou outros antimetabolitos.	A Brivudina inibe irreversivelmente a enzima responsável pela metabolização do 5-fluorouracilo e outros derivados da pirimidina, causando um aumento significativo da toxicidade do 5-



<b>Nome</b>	<b>Posologia</b>	<b>Reações adversas mais comuns</b>	<b>Contra-indicações e precauções</b>	<b>Interações</b>
			Precaução em doentes com doenças hepáticas proliferativas.	fluouracilo e de outras 5-fluoropirimidinas.

Tabela adaptada de “*Prontuário Terapêutico – 11*”.<sup>40</sup>

Abreviaturas: EV, endovenoso; IR, Insuficiência Renal.

Para além da terapêutica antiviral, uma grande percentagem de doentes com HZ necessitará de terapêutica de controlo da dor. A dor aguda do HZ pode ter um efeito muito marcado na qualidade de vida do doente.<sup>2</sup> Controlar a dor aguda permite não só melhorar o seu estado funcional e qualidade de vida, como igualmente diminuir o risco de desenvolver NPH.<sup>4</sup> Assim, e apesar de muitas vezes os profissionais de saúde se concentrarem na NPH, deve ser dada particular importância à dor aguda. Os principais objetivos no tratamento da dor aguda deverão ser prevenir ou reduzir a dor tanto em termos de intensidade como na duração.<sup>36</sup> O tratamento do HZ deve ser otimizado não só com terapêutica antiviral, mas também com um eficaz controlo da dor, com a expectativa de que este consiga limitar a dor a longo prazo.<sup>36</sup> Apesar da literatura ser escassa neste aspeto, na prática clínica são frequentemente prescritos analgésicos concomitantemente com o antiviral, Paracetamol, anti-inflamatórios não-esteróides, opióides e antidepressivos tricíclicos. Dado o seu diferente grau de eficácia, o tratamento de escolha deve ser ajustado à intensidade da dor.<sup>2</sup> É sugerido o uso de Paracetamol ou anti-inflamatórios não-esteróides em doentes com dor ligeira a moderada, apesar de estes últimos não estarem normalmente recomendados em idosos. Dor moderada a severa pode ser tratada mais eficazmente com agentes opióides de curta duração em doses baixas, como a Oxycodona ou Morfina.<sup>1,30</sup> Deve ser feita titulação da dose até haver diminuição da dor ou

efeitos secundários intoleráveis.<sup>1</sup> Aos doentes que não respondem ao tratamento com agentes opióides, pode ser adicionada medicação mais específica para a dor neuropática, como a Gabapentina ou Pregabalina. Ainda que os antidepressivos tricíclicos, como a Amitriptilina, Nortriptilina, e Desipramina, e os corticosteróides sejam também usados na dor neuropática, normalmente são menos tolerados pelos idosos.<sup>24</sup>

Doentes a quem foram administrados corticosteróides mostraram uma modesta, mas significativa, aceleração da cicatrização e da resolução da neurite aguda.<sup>29</sup> Embora não tenha sido até agora demonstrado efeito na incidência ou duração da NPH<sup>29</sup>, a prescrição destes, concomitantemente com os antivirais, mostrou uma melhoria da qualidade de vida, permitindo regulação dos hábitos de sono, um regresso mais precoce às atividades de vida diária e uma diminuição no uso de analgésico.<sup>18</sup> A dose ótima e a duração da terapêutica com corticosteróides no HZ não está definida, mas as recomendações sugerem a administração de 60mg de Prednisolona por dia, durante 10 a 14 dias.<sup>18</sup> É importante ter sempre em consideração os efeitos adversos deste grupo farmacológico, pelo que não devem ser administrados a doentes com maior suscetibilidade aos seus efeitos tóxicos, como diabéticos, doentes com gastrite, hipertensão arterial ou osteoporose e estão contra-indicados em doentes imunocomprometidos.<sup>29</sup> Para além disto, não está recomendada a sua toma sem terapêutica antiviral concomitante.<sup>18</sup> As opiniões quanto à toma de corticosteróides são díspares. Alguns autores sugerem que se não estiverem presentes as patologias anteriormente mencionadas, os benefícios ultrapassam os riscos, mas o seu uso deve ser limitado aos doentes que apresentam dor moderada a severa na instalação da doença, que não apresentem contra-indicações.<sup>18</sup> Assim, pelo elevado risco de efeitos secundários, o uso por rotina de corticosteróides em doentes idosos com HZ não é recomendado.<sup>30</sup>

Apesar das terapêuticas disponíveis, em alguns casos pode ser necessário referenciar a um médico especialista em tratamento da dor.<sup>30</sup> A Tabela 5 apresenta uma proposta de tratamento da dor aguda associada ao HZ.

**Tabela 5:** “Proposta de tratamento da dor aguda associada ao Herpes Zoster”

<b>Medicamento</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Ajuste de dose</b>	<b>Dose máxima</b>	<b>Efeitos adversos</b>
<b>Analgésicos opióides e não-opióides</b>				
Oxicodona	5 mg a cada 4 horas de acordo com as necessidades	Aumentar 5 mg 4 vezes/dia a cada 2 dias, se tolerado	Não deve exceder 120 mg por dia, excepto se recomendado por especialista em tratamento da dor	Sonolência, tonturas, obstipação, náuseas, vômitos
Tramadol	50 mg 1-2 vezes/dia	Aumentar 50-100 mg por dia em doses divididas a cada 2 dias, se tolerado	400 mg/dia; 300 mg/dia se o doente tiver mais de 75 anos	Sonolência, tonturas, obstipação, náuseas, vômitos
<b>Corticosteróides</b>				
Prednisolona	60 mg/dia durante 7 dias, depois diminuir para 30mg/dia durante 7 dias, seguido de diminuição para 15mg/dia durante 7 dias	Sem ajuste	60 mg/dia	Distúrbios gastrointestinais, náuseas, vômitos, alterações do humor, edemas, intolerância à glicose, aumento da tensão arterial
<b>Antiepiléticos</b>				
Gabapentina	300 mg ao deitar ou 100-300 mg 3 vezes/dia	Aumentar 100-300 mg 3 vezes/dia a cada 2 dias, se tolerado	3600 mg/dia	Sonolência, tonturas, ataxia, edemas periféricos
Pregabalina	75 mg ao deitar ou 75mg 2 vezes/dia	Aumentar 75 mg 2 vezes/dia a cada 3 dias, se tolerado	600 mg/dia	Sonolência, tonturas, ataxia, edemas periféricos

Medicamento	Dosagem	Ajuste de dose	Dose máxima	Efeitos adversos
<b>Antidepressivos tricíclicos</b>				
Nortriptilina	25 mg ao deitar	Aumentar 25 mg/dia a cada 2-3 dias, consoante a tolerância	150 mg/dia	Sonolência, xerostomia, visão turva, aumento de peso, retenção urinária
<b>Terapia tópica</b>				
Pensos de Lidocaína (5%)	Um penso, aplicado apenas em pele sã, durante 12 horas por dia	Não é necessário	Um penso durante 12 horas por dia	Irritação local

Tabela adaptada de “*Herpes Zoster*”<sup>41</sup>

## b) Tratamento das Diferentes Formas de Apresentação do Herpes Zoster

Como apresentado no capítulo anterior, relativo à clínica, o HZ pode manifestar-se de diferentes formas que podem exigir diferentes regimes terapêuticos. Assim, na Tabela 6, são apresentadas propostas terapêuticas para as diferentes formas de apresentação do HZ.

Tabela 6: “Proposta de tratamento das diferentes formas de apresentação do Herpes Zoster”

Tipo de infecção	Tratamento
<b>HZ cutâneo (localizado ou disseminado)</b>	Agentes antivirais sistêmicos como Aciclovir, Valaciclovir e Famciclovir, com cuidados da pele e controlo da dor.
<b>Zoster sine herpette</b>	Antivirais por via endovenosa ou oral durante 1 a 12 semanas, de acordo com o envolvimento orgânico e com o estado imunitário do doente; Analgésicos.

<b>Tipo de infecção</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Herpes Zoster oftálmico</b>	Antivirais sistêmicos, analgésicos, lubrificantes tópicos, corticosteróides tópicos ou sistêmicos no caso de envolvimento ocular (após avaliação por oftalmologista). Os antivirais tópicos são apenas eficazes se houver atingimento do epitélio da córnea.
<b>Necrose aguda da retina</b>	Aciclovir 10-15 mg/kg endovenoso durante 10 a 14 dias, seguido de Valaciclovir 1g 3 vezes/dia por 4 a 14 semanas, pode ser usado em imunocompetentes. Em imunocomprometidos, a associação endovenosa de Ganciclovir e Foscavir com ou sem antivirais intravítreos (Foscavir) mostrou uma maior preservação da visão. A fotocoagulação laser pode parar a progressão da necrose aguda da retina. Corticosteróides sistêmicos podem ajudar, devendo ser prescritos e monitorizados por um oftalmologista.
<b>Necrose progressiva da retina</b>	Combinação endovenosa de Ganciclovir e Foscavir ou apenas Ganciclovir; o Aciclovir não deve ser usado por ter apresentado poucos resultados ou resultados inconsistentes.
<b>Síndrome de Ramsay-Hunt</b>	Antivirais sistêmicos por via oral ou endovenosa, de acordo com a gravidade, durante 10 a 14 dias, analgésicos e 2 a 3 semanas de Prednisolona (dose inicial de 60-80mg/dia)
<b>Meningite/meningoencefalite</b>	Aciclovir 10 mg/kg endovenoso 3 vezes/dia durante 2 a 3 semanas em indivíduos imunocompetentes e imunocomprometidos. O tratamento da encefalite com corticosteróides é controverso, mas poderá ajudar (durante 3 a 5 dias). Se se verificar hipertensão craniana refratária ao tratamento médico, está indicada descompressão cirúrgica.

<b>Tipo de infecção</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Mielopatia</b>	Antivirais sistêmicos endovenosos ou por via oral durante 2-3 semanas. O benefício dos corticosteróides em associação com os antivirais é desconhecido.
<b>Fraqueza motora focal</b>	Tratamento com antivirais sistêmicos se houver erupção cutânea de Herpes Zoster.
<b>Vasculopatias</b>	
<b>Arterite granulomatosa de grandes vasos, unifocal</b>	Aciclovir 10 mg/kg endovenoso 3 vezes/dia durante 2 a 3 semanas poderá ser útil; o papel dos corticóides sistêmicos ainda não está esclarecido.
<b>Vasculopatia de pequenos vasos multifocal</b>	Tratamento com Aciclovir endovenoso 10mg/kg 3 vezes/dia, durante 2 a 3 semanas pode ser benéfico

Tabela baseada em *“Herpes Zoster: Diagnostic, Therapeutic, and Preventive Approaches”*<sup>4</sup>

### **c) Tratamento da Nevralgia Pós-Herpética**

O objetivo de qualquer tratamento para o HZ é prevenir complicações e sequelas a longo prazo. Embora haja várias opções terapêuticas, a NPH é muito difícil de tratar. O tratamento da NPH necessita frequentemente de uma abordagem terapêutica multifacetada devido à variabilidade interpessoal da dor, à duração da doença e ao potencial de debilitação física e psicológica que apresenta.<sup>4</sup> Assim, é importante estabelecer objetivos realistas com os doentes. Após estabelecido o diagnóstico e escalonada a dor, deve ser tentado o tratamento com o uso de pensos com Lidocaína. Se não surtir efeito, deve ser adicionada Pregabalina ou Gabapentina. Ainda que a sua eficácia seja semelhante à dos antidepressivos tricíclicos, apresentam um menor risco de efeitos adversos. Se a resposta terapêutica for inadequada, deve ser

considerada a toma de um antidepressivo tricíclico ou de um agente opióide. É necessário um seguimento regular para avaliar a necessidade de aumentar a dose, para controlo dos efeitos adversos e para avaliar o impacto na qualidade de vida.<sup>6</sup> Apesar desta escala terapêutica, na maioria dos doentes pode ser mais vantajosa uma associação entre dois ou mais agentes analgésicos, conferindo um maior alívio da dor e uma menor taxa de efeitos secundários, já que permite a prescrição de doses inferiores de cada um dos fármacos. Assim, a combinação precoce de dois ou mais fármacos de diferentes grupos farmacológicos pode ser mais apropriada do que uma estratégia baseada em sucessivas monoterapias.<sup>2,4</sup>

Doentes com NPH leve a moderada podem beneficiar da toma de Paracetamol ou de anti-inflamatórios não esteróides como o Ibuprofeno. Raramente se consegue analgesia completa com estes fármacos, pelo que pode ser necessária a combinação com analgésicos de maior eficácia. Para uma terapêutica otimizada, devem ser prescritos em horário fixo. Tratando-se de uma dor neuropática, é esperada uma resposta inferior à da dor não-neuropática.<sup>2</sup>

Os analgésicos opióides mostraram ser úteis no alívio da dor neuropática, podendo ser considerados em doentes com NPH moderada a severa ou como tratamento de suporte em doentes com NPH com distúrbio do sono. No tratamento com este grupo farmacológico é essencial otimizar a dose terapêutica de forma a diminuir o risco de efeitos secundários e monitorizar o plano de tratamento.<sup>2</sup> Para além da obstipação, podem ocorrer efeitos adversos como náuseas, confusão mental e sedação, pelo que o seu uso em idosos deve ser atentamente monitorizado.<sup>2,14</sup> O Tramadol mostrou ser eficaz no tratamento da dor associada a polineuropatia.<sup>2</sup> Para uma terapêutica otimizada, devem estar prescritos em horário fixo e não apenas em SOS.<sup>14</sup>

Por diminuírem a estimulação neuronal, os antiépiléticos podem ser usados no tratamento da NPH. A Gabapentina e a Pregabalina são comumente usadas no tratamento da dor neuropática e mostraram ser benéficas no tratamento da NPH.<sup>18</sup> Em doentes em risco de agra-

vamento da função renal, as suas doses devem ser ajustadas. Podem ocorrer efeitos adversos como tonturas, sonolência e edemas periféricos em até 30% dos doentes, o que pode limitar o seu uso.<sup>1,14,42</sup>

Os antidepressivos tricíclicos são amplamente usados no tratamento da dor neuropática. A instituição de uma terapêutica precoce com Amitriptilina mostrou reduzir o risco de NPH em cerca de 50%. No entanto, o seu metabolito, Nortriptilina, e a Desipramina parecem ser preferíveis em relação a Amitriptilina por apresentarem menos efeitos anticolinérgicos.<sup>2</sup> Os efeitos secundários que lhes estão associados, como boca seca, obstipação, perda de memória, hipotensão ortostática, retenção urinária, exacerbação de glaucoma e problemas de condução cardíaca, como prolongamento do intervalo QT e bloqueio aurículo-ventricular, devem ser cuidadosamente monitorizados quando administrados a idosos e deve ser procurada uma dose mínima eficaz para os minimizar.<sup>14</sup> Em todos deve ser feito um ECG no início e ECG de monitorização.<sup>1</sup>

Doentes idosos podem ser intolerantes à toma oral de medicação para a NPH. Assim, tem sido dada cada vez mais importância à investigação de terapias tópicas para alívio da dor. A Lidocaína 5% tem sido administrada sob a forma de penso, mostrando bons resultados terapêuticos e poderá ser considerada como tratamento de primeira linha no alívio da NPH. Este método permite não só o alívio direto da dor com poucos efeitos sistémicos, como, ao cobrir a zona afetada, permite um maior controlo da alodinia.<sup>30</sup> Também a Capsaicina, que actua por dessensibilização das fibras nervosas sensitivas, mostrou, na sua forma tópica, benefícios claros no tratamento da dor neuropática, mas o seu efeito no alívio da dor pode ser retardado. Não deve ser aplicada até as lesões estarem cicatrizadas.<sup>6</sup> Como, por vezes, desencadeia uma sensação de queimadura na zona de aplicação, o seu uso é limitado.<sup>2,14</sup>



Como dito anteriormente, a NPH é uma complicação do HZ de muito difícil tratamento. Se esta se mostrar incontrolável ou se os efeitos adversos forem intoleráveis sob monoterapia, deve ser prescrita uma combinação terapêutica.<sup>2,4</sup>

Mesmo que os doentes recebam o tratamento protocolado (diagnóstico precoce e tratamento com antivirais), muitos irão sentir dor marcada e por vezes até mesmo persistente, o que afetará o seu estado funcional e qualidade de vida a longo prazo.<sup>8</sup> As estratégias atuais de tratamento do HZ e da dor associada são apenas parcialmente eficazes, permanecendo como uma área médica que necessita de desenvolvimento.

Tabela 7: “Proposta de tratamento da Nevralgia Pós-Herpética”

<b>Medicamento</b>	<b>Farmacocinética</b>	<b>Dose recomendada</b>	<b>Benefícios: % de melhoria significativa</b>	<b>Efeitos adversos</b>	<b>Interações medicamentosas</b>	<b>Precauções em patologias</b>
<b>Penso de Lidocaína</b>	Absorção sistêmica reduzida	Até 3 pen-sos aplicados na área afetada durante 12 horas por dia	Redução da dor $\geq$ 50%: 31% com Lidocaína <i>versus</i> 8% com placebo	Rubor ou erupção cutânea	Antiarrítmicos	Sem registro
<b>Gabapentina</b>	Eliminação renal; Aumento do tempo de semivida se função renal diminuída	Iniciar com 100-300 mg ao deitar; Aumentar 100-300 mg/dia durante 7 dias, se tolerado, em administrações 3 ve-	Redução moderada a intensa: 41-43% com Gabapentina <i>versus</i> 12-23% com placebo	Sonolência, tonturas, ataxia, edemas periféricos	Opióides	Demência, ataxia

<b>Medicamento</b>	<b>Farmacocinética</b>	<b>Dose recomendada</b>	<b>Benefícios: % de melhoria significativa</b>	<b>Efeitos adversos</b>	<b>Interações medicamentosas</b>	<b>Precauções em patologias</b>
		zes/dia; Dose máxima de 3600 mg/dia				
<b>Pregabalina</b>	Eliminação renal; Aumento do tempo de semivida se função renal diminuída	150 mg/dia divididos em 2-3 administrações; Numa semana, pode ser aumentada até 300mg/dia em 2-3 administrações diárias; Dose máxima de 600 mg/dia	Redução da dor $\geq$ 50%: 50% com Pregabalina <i>versus</i> 20% com placebo	Sonolência, tonturas, ataxia, edemas periféricos	Opióides	Demência, ataxia
<b>Nortriptilina</b>	Metabolismo hepático; níveis mais elevados de metabólitos ativos em idosos	Iniciar com 10 mg ao deitar; aumentar 10 mg a cada 4-7 dias até haver redução da dor; dose máxima 75-150 mg/dia	Redução moderada a intensa: 44-67% com Nortriptilina <i>versus</i> 5-19% com placebo	Arritmia, bloqueio de condução cardíaca, hipotensão ortostática, retenção urinária, obstipação	Antipsicóticos, Anticolinérgicos, Inibidores selectivos da recaptção da serotonina, Hipnóticos, Antiarrítmicos, Inibidores da monoamina oxidase	Enfarte do miocárdio, prolongamento do intervalo QT, bloqueio aurículo-ventricular, íleo, hipertrofia prostática, distúrbio convulsivo, glaucoma, demência

<b>Medicamento</b>	<b>Farmacocinética</b>	<b>Dose recomendada</b>	<b>Benefícios: % de melhoria significativa</b>	<b>Efeitos adversos</b>	<b>Interações medicamentosas</b>	<b>Precauções em patologias</b>
<b>Opióides (Oxicodona)</b>	Metabolismo hepático e eliminação renal	Iniciar com 2,5-15 mg a cada 4 horas; após 1-2 semanas, converter para um opióide de longa duração de ação com uma administração diária e administrar opióide de curta duração quando necessário.	Preferência: 67% Oxicodona <i>versus</i> 11% placebo	Obstipação, sedação, náuseas/vômitos, depressão respiratória, prurido	Anticolinérgicos, Hipnóticos, Ansiolíticos, Inibidores CYP2D6, Antidepressivos tricíclicos, Relaxantes musculares	Íleo, doença pulmonar obstrutiva crônica, demência, hipertrofia prostática
<b>Tramadol</b>	Metabolismo hepático e eliminação renal	Iniciar com 50 mg/dia; Aumentar 50 mg/dia em doses fracionadas, a cada 3-7 dias, se tolerado; em doentes com mais de 70 anos, 300mg/dia em doses fracionadas	Redução da dor $\geq$ 50%: 77% com Tramadol <i>versus</i> 56% com placebo	Obstipação, sedação, náuseas/vômitos, depressão respiratória, convulsões	Anticolinérgicos, Hipnóticos, Ansiolíticos, Inibidores CYP2D6, Inibidores selectivos da recaptação da serotonina, Antidepressivos tricíclicos, Relaxantes musculares	Íleo, doença pulmonar obstrutiva crônica, demência, hipertrofia prostática, distúrbio convulsivo

Tabela adaptada de “Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults”<sup>1</sup>

#### **d) Terapêuticas Alternativas para o Alívio da Dor**

Dada a limitação nas doses empregues para o tratamento do HZ, devido aos efeitos secundários frequentemente manifestados, têm sido cada vez mais investigadas terapêuticas complementares e alternativas.<sup>2</sup> Estas incluem intervenções invasivas, como bloqueio de nervos simpáticos e de nervos intercostais, radiofrequência pulsada, injeção intratecal de acetato de metilprednisolona, estimulação medular, crioterapia, injeção de toxina botulínica A, acupuntura e estimulação elétrica nervosa por via transcutânea.<sup>4</sup> Todas mostraram benefícios quando usadas concomitantemente com terapêuticas médicas convencionais, o que poderá proporcionar melhor qualidade de vida a estes doentes.<sup>2</sup>

## 4. PREVENÇÃO E VACINAÇÃO DO HERPES ZOSTER

O envelhecimento da população é um fenómeno demográfico que tem vindo a desafiar todos os países do mundo, particularmente no que toca aos serviços de saúde. No entanto, não é o aumento da idade que está associado a maiores custos da saúde, mas sim as comorbilidades e dificuldades que lhe estão associadas. Assim, ao garantir um envelhecimento mais saudável, poder-se-á reduzir significativamente os custos associados aos serviços de saúde. Medidas preventivas como a dieta, exercício físico, fármacos, avaliação médica de rotina e imunização mostraram ser eficazes na prevenção/redução da incidência de múltiplas patologias. A vacinação pode proteger os idosos de doenças como a gripe, infeção pneumocócica, tétano e outras que interferem com a qualidade de vida, como o HZ. Assim, estabelecer estratégias de prevenção e incluir a vacinação contra o HZ no Programa Nacional de Vacinação poderá traduzir-se num envelhecimento mais ativo e saudável.<sup>6</sup>

A primeira vacina contra o VVZ para prevenção da Varicela foi desenvolvida na década de 70 do século XX. Nos Estados Unidos da América (EUA) está recomendada a vacinação quase universal nas crianças; no entanto, isto não se verifica em toda a Europa, onde, em alguns países, está apenas recomendada em grupos de risco.<sup>43</sup>

O VVZ pode ser transmitido de uma pessoa com HZ para outra com serologia negativa contra o VVZ, resultando num episódio de varicela. O vírus pode ser transmitido através de contacto direto com as lesões ou pela via aérea, especialmente em doentes com HZ disseminado. Deste modo, os doentes com HZ devem manter-se em isolamento até todas as lesões se encontrarem cicatrizadas.<sup>33</sup> Se se apresentar na forma disseminada ou se houver suspeita de disseminação, o isolamento deve ser tanto de contacto como de via aérea. Doentes com HZ ativo devem, pois, evitar o contacto com crianças, grávidas e imunocomprometidos.<sup>4</sup>

A imunidade celular específica contra o VVZ previne a reativação do vírus, que se mantém latente. Esta tende a diminuir com a idade, o que provoca mais suscetibilidade à do-

ença. Contudo, a vacina contra o HZ pode restaurar esta imunidade celular, conferindo proteção extra.<sup>12</sup> Foi aprovada nos EUA em 2006 e igualmente nesse ano pela *European Medicine Agency (EMA)*, encontrando-se atualmente no mercado. A vacina para a prevenção do HZ e da NPH é administrada numa única dose, na forma viva atenuada. A vacina apresenta um conteúdo em antigénio superior a 19400 PFU o que corresponde a uma concentração de antigénio cerca de 14 vezes superior à da vacina pediátrica contra a Varicela. Foi desenvolvida para, ao aumentar a imunidade celular,<sup>5</sup> prevenir o HZ em doentes já infetados com o VVZ, promovendo uma diminuição da incidência, duração e/ou gravidade do HZ e da NPH em indivíduos com 50 e mais anos. Como a imunidade celular regula o risco e a gravidade do HZ e da NPH, se a resposta imunitária estiver deprimida, o vírus poderá replicar-se com maior intensidade, o que provoca maior morbilidade.<sup>6</sup>

No estudo da vacina, foi desenvolvido o ensaio clínico denominado “*Shingles Prevention Study*” (SPS). Este ensaio randomizado e duplamente cego foi aplicado a 38546 indivíduos (19270 receberam a vacina e 19276 receberam placebo), que apresentavam uma média de idades de 69 anos. Os resultados demonstraram uma diminuição de 51.3% no número de casos de HZ, de 66.5% na incidência de NPH e de 61% no risco total de desenvolvimento da doença.<sup>5,6,44</sup> Foi mostrada igualmente, em estudos desenvolvidos, uma redução da incidência de HZ oftálmico em cerca de 49% nos doentes vacinados, uma diminuição significativa da sua gravidade<sup>11</sup> e da necessidade de hospitalização.<sup>4</sup>

Relativamente à duração da proteção, estudos de seguimento durante mais de 10 anos após vacinação, em doentes com mais de 60 anos, mostraram uma eficácia imunitária persistente durante 7 a 10 anos,<sup>45</sup> ainda que com diminuição da proteção ao longo do tempo e com o aumento da idade.<sup>6</sup> A eficácia da vacina é máxima entre os 50 e os 59 anos e diminui com a idade.<sup>46</sup> Estudos mostraram que um esquema de vacinação com administração de duas doses (ao primeiro ou ao terceiro mês) não aumentou a resposta imunitária em indivíduos com mais

de 70 anos.<sup>46</sup> A vacina mostrou continuar a ser eficaz após 5 anos da sua administração e a concentração de anticorpos é semelhante com uma ou duas doses da vacina. Assim, apesar da proteção contra o VVZ diminuir gradualmente após a administração da vacina, não está recomendada uma segunda administração.<sup>6</sup>

Há, na verdade, evidências que sugerem que os benefícios da vacinação contra o HZ variam com o tempo: previnem HZ nos mais novos, enquanto previnem a NPH e a gravidade da doença em idades mais avançadas.<sup>6</sup> Deste modo, a vacina mostrou reduzir a incidência de HZ em adultos entre os 50 e 59 anos e reduzir a incidência de NPH e HZ em adultos com idade igual ou superior a 60 anos. A eficácia mantém-se ao longo do tempo, apesar de haver alguma diminuição gradual com o tempo. Geralmente, a vacina é segura e bem tolerada.<sup>5</sup>

Relativamente ao custo-eficácia da vacina contra o HZ, diferentes estudos levados a cabo em diferentes países Europeus, como a Bélgica, França, Suíça, Holanda, Alemanha e Reino Unido, mostraram resultados díspares. O custo-eficácia pareceu ser maioritariamente influenciado pela idade no momento da vacinação, o preço da vacina, incidência de HZ, duração da NPH e duração da eficácia da vacina.<sup>4,43</sup> Segundo os resultados publicados, observou-se uma disparidade que poderá ser atribuída às diferenças entre os modelos aplicados em cada um dos estudos. Por exemplo, dada a incerteza quanto à duração da imunidade conferida pela vacina, alguns estudos assumem que esta se mantém ao longo da vida, enquanto outros consideram que esta diminui com o tempo.<sup>5,45</sup> Contudo, a vacinação parece ser custo-eficaz se for assumida uma duração média de 10 anos de proteção.<sup>45</sup> Os resultados de análises farmacoeconómicas não devem ser aplicados a outras regiões geográficas, devido às diferenças nos sistemas de saúde, práticas médicas e custo da vacina.<sup>5</sup>

Na Europa, está recomendada a administração de uma única dose (0.65 ml), por via subcutânea, de preferência na região do músculo deltóide, em adultos imunocompetentes com idade superior ou igual a 50 anos, independentemente da história de Varicela.<sup>5,44</sup> Não está

indicada para a prevenção da Varicela e não deve ser administrada a crianças e a adolescentes.

5,6

Dado tratar-se de uma vacina com vírus vivo atenuado, está contra-indicada a sua administração a grávidas, doentes com tuberculose ativa não tratada, doentes com imunodeficiências primárias ou adquiridas, devido a leucemia crónica, linfoma ou a outras patologias da medula óssea ou do sistema linfático, doentes com VIH/SIDA, deficiências imunológicas celulares ou sob radioterapia, quimioterapia ou terapia imunossupressora com doses elevadas de corticosteróides.<sup>4-6</sup> No entanto, não está contra-indicada em doentes que recebem tratamento com corticosteróides na forma tópica ou inalada ou na forma sistémica em doses baixa. Deve haver precauções quanto à administração a pessoas com história de hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da vacina, como a Neomicina.<sup>4-6,37</sup>

Na generalidade, a vacina é considerada segura.<sup>9</sup> Efeitos adversos comuns consistem na reação cutânea no sítio da injeção (eritema, edema e dor), prurido e cefaleia.<sup>5</sup>

A toma de antivirais como o Aciclovir não deve ser feita entre as 24 horas prévias à vacinação e os 14 dias seguintes.<sup>4</sup>

A vacina contra o HZ não está recomendada em pessoas a quem foi administrada a vacina contra a Varicela. Porém, atualmente, é extremamente reduzida a percentagem de doentes eligíveis para a vacinação contra o HZ que tenham recebido a vacina contra a Varicela e manter-se-á assim durante algumas décadas.<sup>6</sup>

Evidência de imunidade contra a Varicela em adultos inclui qualquer um dos seguintes critérios: documentação da toma de duas doses da vacina contra a Varicela com 4 ou mais semanas de intervalo; história de Varicela ou HZ diagnosticada por um profissional de saúde; ou evidência serológica de imunidade ou de doença. Indivíduos não imunes, imunocompetentes e que sofreram exposição, devem receber a vacina contra a varicela assim que possível e até 5 dias após o contacto. A administração da vacina contra a Varicela nos primeiros dias



após a exposição ao vírus permite o desenvolvimento de uma resposta imunológica protetora ou parcialmente protetora. No entanto, está contraindicada na grávida e em doentes imunocomprometidos, por se tratar, igualmente, de uma vacina de vírus vivo atenuado. Nestes indivíduos, a alternativa consiste na administração de imunoglobulina contra o VVZ (125U por 10kg, máximo 625U, mínimo 125U) por via intramuscular até 10 dias após a exposição. A toma de antivirais pode ser associada à imunoglobulina ou dada isoladamente se esta não se encontrar disponível ou não for passível de utilização. O Aciclovir ou Valaciclovir devem ser prescritos do 3.º ao 28.º dia após a exposição à varicela ou HZ se juntamente com a imunoglobulina. Todos os indivíduos expostos devem tomar medidas de precaução de contacto directo e por via aérea desde o 10.º ao 21.º dia após a exposição e até ao 28.º se tiver sido administrada imunoglobulina.<sup>4</sup>

A vacina contra o HZ pode ser administrada concomitantemente com a vacina contra o Vírus Influenza desde que administradas em diferentes áreas do corpo. Por outro lado, a vacina Antipneumocócica de 23 valências, mostrou, durante ensaios clínicos, uma imunogenicidade reduzida quando administrada em associação com vacina contra o HZ. No entanto, um grande estudo retrospectivo efetuado mais recentemente, mostrou que o risco de HZ não aumentava em adultos que receberam a administração simultânea das duas vacinas.<sup>5</sup> Atualmente ainda não há informação sobre a administração juntamente com outras vacinas.<sup>6</sup>

A recorrência da doença não é muito comum, já que a replicação do VVZ leva a um aumento da imunidade específica contra o vírus, diminuindo o risco de um novo ataque.<sup>6,26</sup> Assim, o HZ e a vacina contra o HZ parecem desencadear níveis semelhantes de imunidade celular contra o VVZ, diminuindo a probabilidade de recorrência.<sup>26</sup> Se tiver ocorrido uma infeção recente por HZ, pode ser esperado um efeito diminuído da vacina.<sup>26</sup> Apesar de algumas destas pessoas poderem estar elegíveis para a vacinação, a eficácia da vacina nestes casos ainda não foi testada.<sup>6</sup> Ainda assim, o “*Centers of Disease Control and Prevention*” Ameri-

cano afirma que mesmo que tenha ocorrido um episódio prévio de HZ, a vacina pode continuar a ser administrada.<sup>26</sup> Estudos indicam que a segurança da vacina quando administrada a idosos com história recente de HZ parece ser equivalente à segurança da vacina quando administrada a adultos sem história prévia de HZ, o que apoia as recomendações do *Advisory Committee on Immunization Practices* Americano, que recomenda a administração da vacina a todas as pessoas com idade igual ou superior a 60 anos que não tenham contra-indicações, incluindo as que já desenvolveram HZ.<sup>47</sup>

Pessoas que pretendam iniciar terapêutica imunossupressora devem receber a vacina pelo menos 14 dias antes. A administração de corticosteróide, numa dose inferior ou igual a 20 mg/dia de Prednisolona ou equivalente, não é considerada imunossupressora, pelo que não constitui uma contra-indicação à vacinação.<sup>6</sup>

Terapêuticas com Metotrexato (<0.4mg/kg/semana), Azatioprina (<3mg/kg/dia) ou 6-Mercaptopurina (<1.5mg/kg/dia) não são consideradas suficientemente imunossupressoras para serem consideradas contra-indicações à vacina contra o HZ.<sup>6,48</sup>

Estudos científicos apoiam a implementação de vacinação na população entre os 60 e os 70 anos,<sup>2</sup> uma vez que a vacina mostrou ser mais eficaz nesta faixa etária.<sup>4</sup> Nos Estados Unidos da América e Canadá a vacinação está recomendada em pessoas com 60 ou mais anos desde 2007 e 2010, respectivamente.<sup>49</sup> Na Europa, onde é recomendada a partir dos 50 anos, foi recentemente considerada como uma importante ferramenta na promoção do envelhecimento saudável, pelo que vários países decidiram recomendá-la e/ou financiá-la.<sup>6</sup> Entre estes, está incluída a Áustria, Grécia, Alemanha, Reino Unido e Suécia, com diferentes faixas etárias alvo.<sup>49</sup> Em Portugal, a vacina foi aprovada em 2014 e comercializada em 2015, mas ainda não se encontra comparticipada.

A vacinação deve, contudo, ser submetida a estudos específicos para cada país, tendo em consideração diversos fatores, antes de definir estratégias optimizadas e quais as populações que deverão ser privilegiadas.<sup>6</sup>

Dadas as limitações nos resultados das terapêuticas para o HZ, a prevenção desta patologia tem ganho cada vez maior importância. A vacinação contra o VVZ pode melhorar tanto os efeitos de saúde como os económicos, relacionados com a doença. Apesar dos seus custos serem elevados, a vacinação permite não só reduzir o risco de infeção, como preservar a qualidade de vida da população geriátrica.<sup>2</sup>

A toma da vacina contra o HZ tanto na Europa<sup>5</sup> como nos EUA<sup>50</sup> tem sido inferior à das restantes vacinas administradas a adultos, como a vacina contra o vírus influenza e a vacina anti-pneumocócica, particularmente em adultos entre os 50 e 59 anos.<sup>5</sup> Variados fatores parecem contribuir, como a falta de conhecimento e recomendação da vacina e os custos para o doente.<sup>5,51</sup> Assim, torna-se de particular importância ultrapassar estas barreiras e aumentar a toma da vacina contra o HZ.<sup>5,50</sup>

## CONCLUSÃO

---

O HZ pode ocorrer em qualquer pessoa que tenha tido Varicela, mas é mais comum em idosos e imunocomprometidos. O diagnóstico é, geralmente, feito a partir da clínica, o que permite na maioria dos casos um diagnóstico rápido e uma instituição precoce de terapêutica. Apesar dos antivirais serem eficazes no controlo dos sintomas da doença e na diminuição da duração da dor aguda, não previnem a NPH em todos os doentes. A NPH continua uma área de difícil tratamento, apesar dos progressos no conhecimento dos mecanismos subjacentes à dor neuropática. É frequente os doentes não sentirem um alívio significativo da dor e, para além disso, ainda sofrerem com os efeitos adversos da medicação. Assim, impõe-se a investigação de novos alvos terapêuticos de forma a minimizar a morbilidade desta doença.

À semelhança de outras doenças que atingem pessoas em idade adulta, também o HZ pode ser prevenido. Para isso, existe já uma vacina contra o HZ com resultados evidentes e que se encontra aprovada em Portugal desde 2014. Apesar de ainda não ser participada, espera-se que venha a ser uma realidade num futuro breve, para que, à semelhança de outros países da Europa, passe a constituir mais uma medida de promoção da saúde.

Num século em que o envelhecimento da população é um dos fenómenos demográficos mais importantes, um dos desafios que se coloca é a diminuição efetiva do impacto que doenças relacionadas com a idade têm no indivíduo e na sociedade, investindo em estratégias preventivas que permitirão que uma vida mais longa corresponda também a uma vida melhor.

## AGRADECIMENTOS

---

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo, por ter sedimentado em mim o interesse em abordar este tema numa vertente dirigida à população geriátrica e pela disponibilidade para responder às minhas solicitações.

Em segundo lugar, sublinho um grande apreço pelo meu co-orientador, Dr. João Pedro Gomes, pelo rigor e exigência e pela total disponibilidade demonstrada ao longo deste caminho.

De seguida, agradeço aos meus amigos por toda a compreensão nos momentos de maior aperto, em especial à Ana, pelo constante apoio e motivação para, juntas, atingirmos os nossos objetivos.

Agradeço a toda a minha família, com um carinho especial pela minha avó, que viu reativado em si o Vírus Varicela Zoster e me fez querer saber mais sobre esta doença e, claro, pela minha mãe, ajuda imprescindível e preciosa até numa área que está longe de ser a sua.

Um agradecimento especial também ao Pedro, por todos os dias me incentivar a ser mais e melhor.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Schmader K. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *Clin Geriatr Med.* 2007;23(3):615-632. doi:10.1016/j.cger.2007.03.003.
2. Cohen KR, Salbu RL, Frank J, Israel I. Presentation and management of herpes zoster (shingles) in the geriatric population. *P T.* 2013;38(4):217-227. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3684190&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
3. Bader MS, McKinsey DS. Viral infections in the elderly. The challenges of managing herpes zoster, influenza, and RSV. *Postgrad Med.* 2005;118(5):45-48, 51-54. doi:10.3810/pgm.2005.11.1687.
4. Bader MS. Herpes Zoster: Diagnostic, Therapeutic, and Preventive Approaches. *Postgrad Med.* 2013;125(5):78-91. doi:10.3810/pgm.2013.09.2703.
5. Keating GM. Shingles (herpes zoster) vaccine (zostavax®): a review of its use in the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in adults aged  $\geq 50$  years. *Drugs.* 2013;73(11):1227-1244. doi:10.1007/s40265-013-0088-1.
6. Maggi S, Gabutti G, Franco E, et al. Preventing and managing herpes zoster: key actions to foster healthy aging. *Aging Clin Exp Res.* 2015;27(1):5-11. doi:10.1007/s40520-015-0314-7.
7. Gershon A a., Gershon MD, Breuer J, Levin MJ, Oaklander AL, Griffiths PD. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol.* 2010;48(SUPPL 1):S2-S7. doi:10.1016/S1386-6532(10)70002-0.

8. Bouhassira D, Chassany O, Gaillat J, et al. Patient perspective on herpes zoster and its complications: An observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice. *Pain*. 2012;153(2):342-349. doi:10.1016/j.pain.2011.10.026.
9. Taylor P, Murray A V, Reisinger KS, et al. Safety and tolerability of zoster vaccine in adults > 60 years old. 2011;(March 2015):37-41. doi:10.4161/hv.7.11.17982.
10. Margarida Mesquita FF. Hospital Admissions for Herpes Zoster in Portugal Between 2000 and 2010. *Acta Med Port*. 2013;25(5):531-536.
11. Ghaznawi N, Viridi A, Dayan A, et al. Herpes zoster ophthalmicus: Comparison of disease in patients 60 years and older versus younger than 60 years. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2242-2250. doi:10.1016/j.opthta.2011.04.002.
12. Levin MJ. Immune senescence and vaccines to prevent herpes zoster in older persons. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(4):494-500. doi:10.1016/j.coi.2012.06.002.
13. Joel V Chua, MD, Wilbur H Chen, MD M. Herpes zoster vaccine for the elderly: boosting immunity. *Aging health*. 2010;6(2):169-172.
14. Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: optimizing management in the elderly patient. *Drugs Aging*. 2008;25(12):991-1006. doi:10.2165/0002512-200825120-00002.
15. Irwin MR, Levin MJ, Carrillo C, et al. Major depressive disorder and immunity to varicella-zoster virus in the elderly. *Brain Behav Immun*. 2011;25(4):759-766. doi:10.1016/j.bbi.2011.02.001.

16. Yoon KJ, Kim SH, Lee EH, Choi JH. Disseminated herpes zoster in an immunocompetent elderly patient. *Korean J Pain*. 2013;26(2):195-198. doi:10.3344/kjp.2013.26.2.195.
17. Eric Gomez IC. Disseminated cutaneous herpes zoster in an immunocompetent elderly patient. *Infect Dis reports*. 2014;6:5513.
18. Whitley RJ. A 70-year-old woman with shingles: review of herpes zoster. *JAMA*. 2009;302(1):73-80. doi:10.1001/jama.2009.822.
19. Schmader K. Herpes Zoster in Older Adults. *Aging Infect Dis*. 2001;32.
20. Sugisaki K, Yoshida H. Varicella zoster virus meningoencephalitis accompanied by sporadic skin lesions in an older immunocompetent adult. *J Infect Chemother*. 2007;13(4):270-272. doi:10.1007/s10156-007-0530-y.
21. Irwin MR, Levin MJ, Laudenslager ML, et al. Varicella zoster virus-specific immune responses to a herpes zoster vaccine in elderly recipients with major depression and the impact of antidepressant medications. *Clin Infect Dis*. 2013;56(8):1085-1093. doi:10.1093/cid/cis1208.
22. Arvin A. Aging , Immunity , and the Varicella – Zoster Virus. *N Engl J Med*. 2005;2266-2267.
23. Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson L. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol 19th ed. Mc Graw Hill Education; 2015.
24. Virginia K. Lee, MSN, Rn, CS, ANP, and Lynn Simpkins, MSN, RN F. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in the Elderly. *Geriatr Nurs (Minneap)*. 2000;21(3).



25. Trannoy E, Berger R, Holländer G, et al. Vaccination of immunocompetent elderly subjects with a live attenuated Oka strain of varicella zoster virus: A randomized, controlled, dose-response trial. *Vaccine*. 2000;18(16):1700-1706. doi:10.1016/S0264-410X(99)00510-1.
26. Tseng HF, Chi M, Smith N, Marcy SM, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes Zoster Vaccine and the Incidence of Recurrent Herpes Zoster in an Immunocompetent Elderly Population. 2012;206. doi:10.1093/infdis/jis334.
27. Volpi A, Gross G, Hercogova J, Johnson RW. Current management of herpes zoster: The European view. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(5):317-325. doi:10.2165/00128071-200506050-00005.
28. John W. Gnann, Jr., M.D., and Richard J. Whitley MD. Herpes Zoster. *N Engl J Med*. 2002;347(5).
29. Nair P, Gharote H, Singh P, Jain-Choudhary P. Herpes zoster on the face in the elderly. *Case Reports*. 2014;2014(oct19 1):bcr2013200101-bcr2013200101. doi:10.1136/bcr-2013-200101.
30. Cadogan MP. Herpes zoster in older adults. *J Gerontol Nurs*. 2010;36(3):10-14. doi:10.3928/00989134-20100218-01.
31. Lim LS, Takahashi PY. 80-Year-Old Man With Fever and Ear Pain. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):1055-1058. doi:10.4065/79.8.1055.
32. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. Vol 6th ed. Elsevier Mosby; 2009.

33. Watkins J. Title two-deck Treating shingles ( herpes in the older person. 2010;15(9).
34. Mafi MLIBWEHDAFAR. *Manual Oxford de Medicina Interna*. Vol 8.<sup>a</sup> ed. (Euromédice, ed.); 2011.
35. Studahl M, Petzold M, Cassel T. Disease burden of herpes zoster in Sweden--predominance in the elderly and in women - a register based study. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):586. doi:10.1186/1471-2334-13-586.
36. McKendrick MW, Ogan P, Care CC. A 9 year follow up of post herpetic neuralgia and predisposing factors in elderly patients following herpes zoster. *J Infect*. 2009;59(6):416-420. doi:10.1016/j.jinf.2009.09.008.
37. Turna LaNeigh Harkness, MS R. Why should older adults receive the shingles vaccine? *J Gerontol Nurs*. 2010;36(10).
38. Opstelten W, Zuithoff NP a, van Essen G a., et al. Predicting postherpetic neuralgia in elderly primary care patients with herpes zoster: Prospective prognostic study. *Pain*. 2007;132(SUPPL. 1):52-59. doi:10.1016/j.pain.2007.02.004.
39. Schmader KE, Johnson GR, Saddier P, et al. Effect of a zoster vaccine on herpes zoster-related interference with functional status and health-related quality-of-life measures in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(9):1634-1641. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.03021.x.
40. Caramona, Margarida, Esteves, Afonso Pinheiro, Gonçalves, Jorge, Macedo, Tice, Mendonça, João, Osswald, Walter, Pinheiro, Rosa Lina, Rodrigues, António, Sepodes, Bruno, Teixeira AA. *Prontuário Terapêutico 11*. Vol (Saúde I de, ed.); 2013.

41. Jeffrey I. Cohen MD. Herpes Zoster. *N Engl J Med*. 2013;369(3):255-263.
42. De Smedt RHE, Jaarsma T, Van Den Broek S a J, Haaijer-Ruskamp FM. Decompensation of chronic heart failure associated with pregabalin in a 73-year-old patient with postherpetic neuralgia: A case report. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(2):327-328. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03196.x.
43. Szucs TD, Pfeil AM. A systematic review of the cost effectiveness of herpes zoster vaccination. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(2):125-136. doi:10.1007/s40273-012-0020-7.
44. Mick G. Vaccination: a new option to reduce the burden of herpes zoster. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(3 Suppl):31-35. doi:10.1586/erv.10.32.
45. Kawai K, Preaud E, Baron-Papillon F, LARGERON N, Acosta CJ. Cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia: A critical review. *Vaccine*. 2014;32(15):1645-1653. doi:10.1016/j.vaccine.2014.01.058.
46. Taylor P, Street M, Wt L, et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles ( herpes zoster ) vaccine ( Zostavax ® ) in individuals aged  $\geq 70$  years A randomized study of a single dose vs . two different two-dose schedules. *Hum Vaccines Immunother*. 2013;(March 2015):37-41. doi:10.4161/hv.23412.
47. Morrison VA, Oxman MN, Levin MJ, et al. Safety of Zoster Vaccine in Elderly Adults Following Documented Herpes Zoster. *Oxford J*. 2013;208:559-563. doi:10.1093/infdis/jit182.
48. Jie Zhang, PhD, Fenglong Xie, MS, Elizabeth Delzell, ScD, Lang Chen, PhD, Kevin Winthrop, James D Lewis, Kenneth Saag, John W Baddley, MD, and Jeffrey R Curtis,

- MD, MS M. Association between vaccination for Herpes Zoster and Risk of Herpes Zoster infection among older patients and selected immune-mediated diseases. *JAMA*. 2012;308(1):43-49.
49. Heinz K, Becker MEP, Mariana Harkin MEP, TMM and RTM. The role of adult vaccination in the context of an ageing Europe - The example of herpes zoster. 2013.
50. Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes Zoster Vaccine Effectiveness against Incident Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia in an Older US Population: A Cohort Study. *PLoS Med*. 2013;10(4). doi:10.1371/journal.pmed.1001420.
51. Lu P, Euler GL, Harpaz R. Herpes zoster vaccination among adults aged 60 years and older, in the U.S., 2008. *Am J Prev Med*. 2011;40(2):e1-e6. doi:10.1016/j.amepre.2010.10.012.